

Pressemitteilung

Update Schlaganfall-Akuttherapie und -Prophylaxe – Zeitfenster für Thrombektomie größer als acht Stunden

22. September 2017 – „Die Zahl der Patienten, die nach einem Schlaganfall für eine Thrombektomie in Frage kommen, ist deutlich größer als bisher angenommen“, sagt Professor Hans-Christoph Diener von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). In den vergangenen Monaten wurde eine Reihe von Studien auf internationalen Kongressen vorgestellt, die praktische Konsequenzen für das Management des Schlaganfalls haben. Die meisten Ergebnisse sind bisher nicht publiziert. Professor Diener gab heute beim DGN-Kongress in Leipzig einen Überblick über die wichtigsten Entwicklungen.

Zeitfenster für die mechanische Thrombektomie ist größer als acht Stunden

Der Nutzen der mechanischen Thrombektomie im Zeitraum von höchstens sechs bis acht Stunden nach Symptombeginn ist bereits durch sieben randomisierte Studien belegt. Ob die Thrombektomie auch danach, in einem Zeitfenster zwischen 6 und 24 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik oder bei unbekanntem Zeitfenster wirksam ist, hat die DAWN-Studie (Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo) untersucht. Die Studie, ursprünglich mit 500 Teilnehmern geplant, wurde wegen eindeutig positiver Ergebnisse nach 206 Patienten abgebrochen. Die Patienten wurden im Median 13 Stunden nachdem sie zuletzt gesund gesehen worden waren, behandelt. Die Rekanalisierungsrate, gemessen mit dem TIC1b, betrug 84 Prozent. Einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) von 0–2 erreichten 48,6 Prozent der Patienten in der Thrombektomiegruppe und 13,1 Prozent in der konservativ behandelten Gruppe. Dies entspricht einer absoluten Differenz von 35,5 Prozent und einer relativen Risikoreduktion von 73 Prozent. Die Blutungsraten waren gering und wie die Sterblichkeit mit 18 Prozent in beiden Therapiegruppen identisch. Die Zahl der notwendigen Behandlungen (number needed to treat, NNT), um einen guten funktionellen Outcome zu erreichen, wurde mit 2,8 berechnet. Die DAWN-Studie hat damit ein für die Schlaganfalltherapie erstaunlich positives Ergebnis, das die Zahl der Patienten, die für eine Thrombektomie in Frage kommen, deutlich zunehmen lassen wird.

Auch ältere, schwer betroffene Patienten profitieren von einer Thrombektomie

Die Metaanalyse der VISTA-Endovascular Collaboration zeigte, dass der Therapieerfolg der Thrombektomie weitgehend unabhängig vom Alter der Patienten und der Schwere des Schlaganfalls ist. Dies galt auch, wenn die älteren negativen Studien in die Analyse einbezogen wurden. Die HERMES Collaboration hat die Daten der fünf randomisierten Thrombektomiestudien MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME und EXTEND IA zusammengefasst. Sie belegt, dass die Thrombektomie auch bei größeren Infarkten, zumindest bis etwa 70 ml Infarktgröße, einen positiven Behandlungseffekt hat. Allerdings wurden in der Mehrzahl der Thrombektomiestudien Patienten mit ausgedehnten Infarktfrühzeichen von vorneherein ausgeschlossen, weshalb mit den verfügbaren

Daten keine endgültig verlässlichen Aussagen zum Effekt der Thrombektomie bei bereits großem Infarkt möglich sind.

Katheter und Sedierung sind individuell wählbar

Die französische ASTER-Studie hat einen Aspirationskatheter mit einem Stent-Retriever bei der Thrombektomie verglichen [1]. Sie zeigt, dass sowohl Aspirationskatheter wie auch Stent-Retriever eine hohe Rekanalisierungsrate erreichen. Das gibt interventionellen Neuroradiologen die Freiheit, jeweils den Kathetertyp zu wählen, der für einen individuellen Patienten geeignet ist.

Ob die Thrombektomie in Vollnarkose oder in Sedierung vorgenommen werden sollte, untersuchten zwei randomisierte Studien: die schwedische AnStroke-Studie und die dänische GOLIATH-Studie [2]. Beiden fanden keinen Unterschied im Outcome zwischen Allgemeinnarkose und Sedierung. Damit stehen jetzt die Ergebnisse von drei randomisierten Studien (inklusive der SIESTA-Studie aus Heidelberg [3]) im eindeutigen Widerspruch zu den Post-hoc-Analysen der randomisierten Studien. In den nicht randomisierten Daten war der Outcome bei Patienten, die in Allgemeinnarkose behandelt wurden, schlechter. Die Ergebnisse zeigen erneut, dass die Entscheidung für oder gegen bestimmte therapeutische Optionen nicht von nachträglichen Datenanalysen, sondern von den Ergebnissen randomisierter Studien abhängig gemacht werden sollte. Die praktische Konsequenz wird sein, dass die Wahl des Vorgehens sich nach lokalen Standards und dem klinischen Zustand des Patienten richten wird, wobei Patienten, mit denen gut kommuniziert werden kann, wach bzw. in flacher Sedierung behandelt werden, während schwer aphasische, unkooperative oder unruhige Patienten in Allgemeinnarkose thrombektomiert werden.

Thrombolyse beim akuten ischämischen Insult

Tenecteplase hat im Gegensatz zu Alteplase den Vorteil, dass es als Bolus gegeben werden kann. Einige Sicherheitsstudien haben gezeigt, dass eine Dosis von Tenecteplase von 0,4 mg/kg Körpergewicht wahrscheinlich sicher ist [4, 5]. Eine norwegische Studiengruppe hat daher eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen Tenecteplase (0,4 mg/kg) und Alteplase (0,9 mg/kg) beim akuten ischämischen Insult durchgeführt (NORTEST) [6]. Sie fand keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit, Nebenwirkungen oder Komplikationen. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass weiterhin Alteplase die Therapie der Wahl ist, da es hierfür robuste Daten aus vielen großen randomisierten Studien gibt.

Das SITS-Register untersuchte den potenziellen Nutzen der systemischen Thrombolyse bei Patienten mit leichten Schlaganfällen. Auch diese Gruppe profitiert von einer interventionellen Behandlung mit Thrombektomie, wie die Analyse der Daten von 6860 Patienten nahelegt.

Keine standardmäßige Antidepressiva-Behandlung

Eine dänische Studie untersuchte den Einsatz von Citalopram bei Patienten mit akutem ischämischen Insult (TALOS). Es handelte sich um eine Investigator-initiierte Studie, basierend auf den Beobachtungen einer deutlich kleineren Studie aus Frankreich, die gezeigt hatte, dass Fluoxetin im Vergleich zu Placebo wirksam war [7]. Sie konnte die Ergebnisse der französischen Studie mit

Fluoxetin nicht replizieren. Daher gibt es im Moment keinen Anlass, Patienten mit einem akuten ischämischen Insult standardmäßig mit Antidepressiva zu behandeln.

Verschluss des offenen Foramen ovale (PFO) bei kryptogenem Schlaganfall doch sinnvoll?

Bisher galt bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall der Verschluss des offenen Foramen ovale (PFO) einer antithrombotischen Therapie nicht als überlegen [8]. Zwei spektakuläre Studien werden die Einschätzung zur Indikation für einen interventionellen PFO-Verschluss bei Schlaganfallpatienten wahrscheinlich ändern.

Die französische CLOSE-Studie rekrutierte 663 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall mit einem offenen Foramen ovale mit Vorhofseptumaneurysma oder einem großen Shunt-Volumen [9]. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu einem interventionellen PFO-Verschluss, einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern oder einer Antikoagulation randomisiert. Der primäre Endpunkt waren erneute Schlaganfälle. Die Hazard-Ratio für einen erneuten Schlaganfall betrug 0,03 zu Gunsten des PFO-Verschlusses und war mit $p < 0.001$ signifikant. In absoluten Zahlen traten 8 Schlaganfälle in der Verschlussgruppe auf und 21 in der Gruppe, die mit Antithrombotika behandelt worden war.

Die REDUCE-Studie wurde in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Sie randomisierte 664 Patienten mit offenem Foramen ovale und kryptogenem Schlaganfall im Verhältnis 2:1 zu einem PFO-Verschluss oder Thrombozytenfunktionshemmern. Die Odds-Ratio zu Gunsten des PFO-Verschlusses betrug 0,23. Es traten 6 Schlaganfälle in der Verschlussgruppe und 12 in der Gruppe auf, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurde. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 77 Prozent. Die Risikoreduktion für neue ischämische Infarkte in der Bildgebung betrug 0,51. In absoluten Zahlen waren es 5,7 Prozent in der Verschlussgruppe versus 11,3 Prozent in der Gruppe, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurde.

Die Ergebnisse dieser beiden Studien haben klare Konsequenzen für die Sekundärprävention des Schlaganfalls vor allem bei jüngeren Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und offenem Foramen ovale. Sie beantworten allerdings nicht, ob es eine obere Altersgrenze gibt, ab der ein PFO-Verschluss einer antithrombotischen Therapie nicht mehr überlegen ist.

Sekundärprävention: Thrombozytenaggregation und Antikoagulation

Eine multizentrische randomisierte doppelblinde japanische Studie mit 3747 Patienten untersuchte den Thrombozytenfunktionshemmer Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel bei Patienten mit ischämischem Insult (PRASTRO-I). Der primäre Endpunkt war die Kombination aus ischämischem Insult, Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod. Die als Nicht-Unterlegenheitsstudie aufgelegte Untersuchung konnte keine Nicht-Unterlegenheit des teuren und noch im Patentschutz befindlichen Prasugrel im Vergleich zu dem preiswerten Clopidogrel zeigen. Daher stellt im Moment Prasugrel keine Therapiealternative in der Prävention nicht kardioembolischer Schlaganfälle dar.

Eine Metaanalyse von sieben Studien mit insgesamt 2452 Patienten untersuchte die Frage, ob Patienten mit Vorhofflimmern, die eine intrakranielle Blutung erlitten hatten, erneut antikoaguliert werden können. Sie zeigt, dass Patienten, bei denen es aufgrund eines nicht zu hohen Blutungsrisikos

möglich ist, eine erneute Antikoagulation durchzuführen, von dieser bezüglich der Verhinderung ischämischer Schlaganfälle profitieren.

Primärprävention: keine Intervention bei asymptomatischer Carotisstenose

Die SPACE-2-Studie, organisiert aus Heidelberg, widmete sich Patienten mit über 70-prozentigen asymptomatischen Carotisstenosen. Sie verglich eine optimale medikamentöse Therapie mit einer interventionellen/operativen Therapie. Sie zeigte einen Trend zugunsten der konservativen Therapie, musste mangels ausreichender Rekrutierungen jedoch vorzeitig abgebrochen werden und liefert keine endgültig belastbaren Ergebnisse. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass eine Intervention/Operation in dieser Patientengruppe einem optimierten konservativen Vorgehen überlegen ist.

Literatur

1. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(5):443–52
2. Simonsen CZ, Sorensen LH, Juul N, Johnsen SP, Yoo AJ, Andersen G, et al. Anesthetic strategy during endovascular therapy: General anesthesia or conscious sedation? (GOLIATH – General or Local Anesthesia in Intra Arterial Therapy) A single-center randomized trial. *Int J Stroke*. 2016;11(9):1045–52
3. Schonenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(19):1986–96
4. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):368–76
5. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1099–107
6. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Ronning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017
7. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):123–30
8. Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, DiNicolantonio JJ, Lansky AJ, et al. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(5):389–95
9. Mas JL, Derumeaux G, Amarenco P, Arquizan C, Aubry P, Barthelet M, et al. CLOSE: Closure of patent foramen ovale, oral anticoagulants or antiplatelet therapy to prevent stroke recurrence: Study design. *Int J Stroke*. 2016;11(6):724–32.

Fachlicher Kontakt bei Rückfragen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Seniorprofessor für klinische Neurowissenschaften
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen,
Universität Duisburg-Essen
Tel.: +49 (0)201 723 6540,
E-Mail: hans.diener@uk-essen.de

Pressestelle der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

c/o albertZWEI media GmbH, Oettingenstraße 25, 80538 München
Tel.: +49 (0)89 46148622, Fax: +49 (0)89 46148625, E-Mail: presse@dgn.org
Pressesprecher der DGN: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

sieht sich als neurologische Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren mehr als 8000 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist Berlin. www.dgn.org

Präsident: Prof. Dr. med. Gereon R. Fink

Stellvertretende Präsidentin: Prof. Dr. med. Christine Klein

Past-Präsident: Prof. Dr. med. Ralf Gold

Geschäftsführer: Dr. rer. nat. Thomas Thiekötter

Geschäftsstelle: Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, Tel.: +49 (0)30 531437930, E-Mail: info@dgn.org